

METODO PARA PREPARAR UNA SOLUCION ACUOSA DE MELOXICAM Y SOLUCION ACUOSA RESULTANTE

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

5

1. Campo de la invención.

La invención se relaciona con un método para solubilizar el Meloxicam para preparar una solución oftálmica que permita ofrecer mayor eficacia, seguridad y rendimiento en el tratamiento de diversas afecciones 10 del ojo.

2.- Descripción del Arte Previo.

El Meloxicam es un antiinflamatorio no esteroideo inhibidor selectivo de la enzima ciclooxygenasa-2 (COX-2) indicado para la 15 inflamación y dolor post-quirúrgico después de la cirugía de catarata y otras intervenciones quirúrgicas como cirugía refractiva, aplicación de rayo láser, profilaxis preoperatoria y postoperatoria del edema macular cistoide en los estados inflamatorios no infecciosos en la parte anterior del ojo, por ejemplo, conjuntivitis alérgica. El Meloxicam está indicado además para 20 inhibir la miosis transoperatoria en cirugías intraoculares, principalmente en la de catarata.

El nombre químico del Meloxicam es 4-hidroxi-2-metil-N-(5-metil-2-tiazolil)-2H-1,2-benzotiazina-3-carboxamida-1, 1-dióxido. El peso molecular es 351.4 y su fórmula química empírica es $C_{14}H_{13}N_3O_4S_2$. El 25 Meloxicam es un polvo amarillo, prácticamente insoluble en agua. Se observa que tiene mayor solubilidad en ácidos y bases fuertes, siendo ligeramente soluble en metanol.

El Meloxicam tiene un coeficiente de partición aparente ($\log P_{app}$) = 0.1 en *n*-octanol/amortiguador, pH 7.4. Asimismo, el Meloxicam tiene un valor de pKa de 1.1 y 4.2.

El Meloxicam es un antiinflamatorio no esteroideo (AINE) del grupo 5 del ácido enólico inhibidor selectivo de la COX-2, que ejerce acciones antiinflamatoria, analgésica y antipirética. Ejerce intensa actividad antiinflamatoria en todos los modelos experimentales de inflamación. Existe un mecanismo común de acción de Meloxicam para los efectos citados, en cuanto a su modo de acción para inhibir la síntesis de 10 prostaglandinas, uno de los mediadores químicos conocidos de la inflamación.

Los medicamentos que son aplicados en la superficie del ojo deben cumplir con ciertas características de pH, osmolaridad, conductividad, tiempo de permanencia y claridad de visión posterior a la aplicación, para 15 ser aceptados por los pacientes. Sin embargo, en el caso del Meloxicam, y otros activos terapéuticos insolubles en agua, generalmente se preparan en soluciones oleosas, ungüentos o suspensiones que presentan numerosas desventajas en comparación con las soluciones acuosas. Algunas de ellas son la sensación incómoda de adhesión de los párpados y la visión borrosa 20 por tiempo prolongado después de su aplicación.

La patente Norteamericana No. 6,136,839 de G.D. Searle & Co. describe el uso de Meloxicam como inhibidor de ciclooxygenasa-2, para la formulación de compuestos para el tratamiento de enfermedades oftálmicas, como retinitis, retinopatías, conjuntivitis, uveítis, fotofobia 25 ocular y de lesiones agudas al tejido del ojo. Esta patente protege la formulación del Meloxicam en gotas para administración tópica al ojo, en las que los ingredientes activos se disuelven o se suspenden en un vehículo o acarreador adecuado, especialmente un solvente acuoso para los

ingredientes activos. Sin embargo, este documento no especifica aquellos excipientes con los cuales se disolvería o suspendería el Meloxicam.

Asimismo, la patente 6,136,839 especifica que los ingredientes activos antiinflamatorios, para el presente caso Meloxicam, están presentes 5 en tales formulaciones en una concentración que va preferentemente de 0.5% a 20%, especialmente de 0.5% a 10% y particularmente en aproximadamente 1.5% en peso de la formulación. Como se observará mas adelante, los rangos de concentración del Meloxicam en la solución acuosa de la presente invención están fuera de aquellos propuestos en la 10 mencionada patente norteamericana.

SUMARIO DE LA INVENCIÓN

El objetivo principal de la invención es proponer un método para 15 solubilizar el Meloxicam con el propósito de preparar una nueva solución oftálmica acuosa que resuelve los inconvenientes de las soluciones de Meloxicam actualmente disponibles.

En una modalidad de la invención, la solución oftálmica acuosa se caracteriza porque comprende: Meloxicam en un rango de concentración 20 del 0.001% al 0.1%; un sistema amortiguador de pH que puede ser ácido bórico, ácido cítrico, ácido sórbico, ácido acético, borato de sodio, fosfato monobásico de sodio, fosfato dibásico de sodio, citrato de sodio y acetato de sodio, en un rango de concentraciones que van de 0.001% al 5.0%; uno ó más agentes que incrementen la viscosidad como 25 hidroxipropilmelcelulosa, carboximetilmelcelulosa, metilmelcelulosa, alcohol polivinílico, hialuronato de sodio, glicerina, glicerol formal, metilidinoglicerol y ciclodextrinas, en concentraciones que van del 0.05% al 20.0%; uno ó más agentes tensoactivos, humectantes como polioxil 40 estearato, polisorbato 80, poloxamer y tyloxapol, en concentraciones que

van de 0.01% al 20.0%; uno o más agentes reguladores de osmolaridad como cloruro de sodio, sorbitol, manitol y dextrosa en una concentración dentro del rango de 0.6 % a 1.8% expresado como equivalentes químicos de cloruro de sodio; uno o más conservadores como cloruro de benzalconio, cloruro de benzetonio, tiomersal, nitrato o acetato fenilmercúrico, parabenos, gluconato de clorhexidina, alcohol etílico y clorobutanol en concentraciones adecuadas para dar el efecto antimicrobiano. Además, puede contener uno o más agentes antioxidantes como edetato disódico, metabisulfito de sodio, bisulfito de sodio, 10 acetilcisteina, tiosulfato de sodio y tiourea en concentraciones adecuadas para dar el efecto requerido.

Concentraciones preferidas de los conservadores son, por ejemplo, 0.005% a 0.02% de cloruro de benzalconio, 0.01% como máximo de cloruro de benzetonio, 0.005% a 0.02% de tiomersal, 0.002% a 0.004% de 15 nitrato o acetato fenilmercúrico, 0.2% como máximo de parabenos, 0.002% a 0.01% de gluconato de clorhexidina y 0.15% a 0.5% de clorobutanol.

De acuerdo con resultados de estudios comparativos de las dosis efectivas ulcerogénica y antiinflamatoria que se llevaron a cabo en modelos experimentales de ratas con artritis el Meloxicam tiene un margen 20 terapéutico superior sobre los demás AINES. *In vivo*, Meloxicam inhibe la síntesis de prostaglandinas con una potencia mayor en el sitio de la inflamación y no sobre la mucosa gástrica o los riñones. Esta es una ventaja en la seguridad preclínica debida a su mecanismo de acción específico, en la cual inhibe selectivamente la actividad de la COX-2.. Esta inhibición 25 selectiva ha sido demostrada *in vivo* mediante varios sistemas celulares: macrófagos de cobayo, células endoteliales de aorta de bovino (para estudio de la actividad COX-1), macrófagos de ratón (para estudio de la actividad COX-2) y enzimas recombinantes de humanos expresadas en células Cos. Las evidencias demuestran que la inhibición de la COX-2 es la

responsable de las acciones terapéuticas de los AINEs, en tanto que la inhibición de COX-1 es la responsable de los efectos secundarios a nivel gástrico y renal.

5

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LAS MODALIDADES PREFERIDAS DE LA INVENCION.

La presente invención se refiere un método de solubilización del Meloxicam para preparar una solución oftálmica acuosa cuyo valor clínico 10 se ve reflejado en la seguridad, inocuidad y tratamiento del paciente. Su valor farmacéutico radica en el manejo de un vehículo de fácil acceso que no solamente permite la solubilidad del Meloxicam sino también favorece una mayor tolerancia del paciente al tratamiento de diversas afecciones del ojo.

15

A continuación se describen algunos ejemplos del método en sus modalidades preferidas, sin embargo, tales ejemplos en ningún modo deberán interpretarse en sentido limitativo sino como formas de realización posibles que eventualmente pueden ser modificadas sin que por ello se aparten del concepto de la presente invención.

20

EJEMPLO 1

(Formulación de Meloxicam al 0.015% y 0.03%) (100 L)

Fase 1. (Solubilización del Meloxicam. Solución A)

25

1- En un vaso de precipitado se colocan 1000 mL de alcohol etílico y 1000 mL de metilidinoglicerol (metiliden), se inicia agitación a 500 rpm ± 50 rpm;

2- Se agregan 15 g ó 30 g de Meloxicam, alcalinizando la solución con hidróxido de sodio 4N, hasta que se disuelva por completo el Meloxicam; y

3- agregar 500 mL de Polisorbato 80 y se agita por 5 aproximadamente 5 minutos para que se homogeneice la solución.

Fase 2. (Preparación de una solución acarreadora. Solución B)

1.- En un tanque enchaquetado de acero inoxidable, se vierten 70 litros de agua purificada a $70^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$;

10 2.- se inicia agitación a 500 a 550 rpm y se mantiene constante durante todo el proceso de preparación;

3.- se agregan 7 Kg de Polioxil-40-Estearato manteniendo la temperatura por 10 minutos para permitir que se disuelva;

15 4.- se agregan 100 g de Edetato disódico dihidratado y se espera aproximadamente 5 minutos a que se disuelva por completo;

5.- se agregan 95 g de ácido bórico y se espera aproximadamente 5 minutos a que se disuelva por completo;

6.- se inicia recirculación de agua fría en la chaqueta del tanque de 10 a 25 minutos hasta alcanzar una temperatura de $52^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$;

20 7.- se agregan lentamente 220 g de ácido sórbico manteniendo la temperatura de $52^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ por 25 a 35 minutos;

8.- se mide el pH de la solución y se ajusta con hidróxido de sodio a 7.15 ± 0.15 ;

25 9.- se inicia recirculación de agua fría en la chaqueta del tanque para llevar el contenido a una temperatura de $32^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$; y

10.- se agregan 40 g de bisulfito de sodio y se espera 5 minutos a que se disuelva por completo.

Fase 3. (Preparación de una solución oftálmica acuosa de Meloxicam. Solución C)

A) agregar la solución A a la solución B mientras ésta última continúa en agitación de 500 a 550 rpm; y

5 B) completar el volumen a 100 L con agua purificada y se continúa la agitación de 500 a 550 rpm por aproximadamente una hora más.

Aunque la solución acarreadora idónea para formar la nueva solución oftálmica acuosa de Meloxicam es el Sophisen®, respecto de la cual se ha 10 otorgado la patente norteamericana No. 6,071,958 en favor del mismo titular de la presente solicitud, se entenderá que cualquier otra solución acarreadora adecuada que reúna similares características a aquellas de la antes mencionada puede ser igualmente usada para formular la solución acuosa de Meloxicam descrita aquí.

15 El aspecto novedoso de los métodos descritos anteriormente radica en la composición de la fórmula, el orden en el que se agregan los compuestos aunado a la temperatura de la solución durante cada paso del proceso. El resultado se califica como novedoso ya que no existe descripción alguna en la que se prepare una solución oftálmica acuosa de 20 Meloxicam que posea las características de la solución resultante del método descrito anteriormente.

25 Si bien la invención ha sido descrita en sus modalidades preferidas, se comprenderá que algunos especialistas en la materia pudieran hacer o proponer cambios adicionales o modificaciones a los métodos y composiciones antes descritas que necesariamente caerán dentro del alcance y espíritu inventivo de la materia aquí revelada. Por consiguiente, la interpretación de los conceptos novedosos de la presente invención deberá ser en su sentido más amplio a la luz del contenido de las reivindicaciones anexas.

REIVINDICACIONES

1.- Método para solubilizar el Meloxicam para preparar una solución oftálmica para el tratamiento de diversas afecciones oculares, dicho método 5 comprende:

a) colocar en un vaso de precipitado 1000 mL de alcohol etílico y 1000 mL de metiliden, e iniciar la agitación a 500 rpm \pm 50 rpm;

b) agregar aproximadamente de 15 g a 30 g de Meloxicam, y alcalinizar la solución con hidróxido de sodio;

10 c) esperar a que se disuelva por completo y agregar 500 mL de polisorbato 80; y

d) agitar por aproximadamente 5 minutos para que se homogeneice la solución.

2.- Método para solubilizar el Meloxicam para preparar una solución 15 oftálmica para el tratamiento de diversas afecciones oculares, dicho método comprende:

a) colocar en un vaso de precipitado 2000 mL de alcohol etílico, se inicia agitación a 500 rpm \pm 50 rpm;

20 b) agregar 50 g de Meloxicam, alcalinizando la solución con hidróxido de sodio 4N, hasta que se disuelva por completo el meloxicam; y

c) agregar 500 mL de polisorbato 80 y agitar por aproximadamente 5 minutos para que se homogeneice la solución.

3.- Método para preparar una solución oftálmica acuosa de Meloxicam para usarse en el tratamiento de diversas afecciones oculares, dicho método 25 comprende las siguientes fases:

i) solubilizar un agente activo inhibidor selectivo de COX-2, tal como meloxicam;

ii) preparar una solución acarreadora; y

iii) mezclar el Meloxicam solubilizado y la solución acarreadora, y completar el volumen a 100 L con agua purificada mientras se agita constantemente por un periodo predeterminado.

4.- Método para preparar una solución oftálmica acuosa de Meloxicam de acuerdo con la reivindicación 3, en el que la fase de solubilización del Meloxicam comprende las siguientes etapas:

a) colocar en un vaso de precipitado 1000 mL de alcohol etílico y 1000 mL de metiliden, e iniciar agitación a 500 rpm \pm 50 rpm.

10 b) agregar de 15 g a 30 g de Meloxicam, y alcalinizar la solución con hidróxido de sodio; y

c) esperar a que se disuelva por completo la solución anterior y agregar 500 mL de polisorbato 80 y agitar por aproximadamente 5 minutos para que se homogeneice la solución.

5.- Método para preparar una solución oftálmica acuosa de Meloxicam de acuerdo con la reivindicación 3, en el que la fase de preparación de la solución acarreadora comprende las siguientes etapas:

a) verter en un tanque enchaquetado de acero inoxidable 70 litros de agua purificada a 70°C \pm 2°C;

20 b) iniciar agitación de 500 a 550 rpm y mantenerla constante durante todo el proceso de preparación;

c) agregar 7 Kg de polioxil-40-estearato manteniendo la temperatura por aproximadamente 10 minutos para permitir que se disuelva;

d) agregar 100 g de edetato disódico dihidratado y esperar aproximadamente 5 minutos para que se disuelva por completo;

25 e) agregar 95 g de ácido bórico y esperar aproximadamente 5 minutos para que se disuelva por completo;

f) iniciar la recirculación de agua fría en la chaqueta del tanque de 10 a 25 minutos hasta que su contenido alcance una temperatura de 52°C \pm 2°C;

g) agregar lentamente 220 g de ácido sórbico manteniendo la temperatura de $52^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ por aproximadamente 25 a 35 minutos; medir el pH de la solución y ajustarlo con hidróxido de sodio a 7.15 ± 0.15 ;

5 h) iniciar la recirculación de agua fría en la chaqueta del tanque para llevar su contenido a una temperatura de $32^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$; y

i) agregar 40 g de bisulfito de sodio y esperar aproximadamente 5 minutos a que se disuelva por completo.

6.- Método para preparar una solución oftálmica acuosa de Meloxicam de acuerdo con la reivindicación 3, en el que después de mezclar la solución de meloxicam y la solución acarreadora se continúa la agitación de 500 a 10 550 rpm por aproximadamente una hora.

7.- Una solución oftálmica acuosa que comprende:

0.001% a 0.1 % de un ingrediente activo inhibidor selectivo de la COX-2;

15 0.001% a 5.0% de un sistema amortiguador de pH;

0.05% a 20.0% de uno o más agentes que incrementan la viscosidad;

0.01% al 20.0% de uno o más agentes tensoactivos;

0.005% al 0.3% de uno o más agentes antioxidantes; y

20 uno o más agentes reguladores de osmolaridad en concentraciones equivalentes a cloruro de sodio de 0.6% a 1.8%.

8.-La solución oftálmica acuosa de la reivindicación 7, que incluye además uno o más conservadores para dar el efecto antimicrobiano.

9.- La solución oftálmica acuosa de la reivindicación 7, en la que el ingrediente activo es Meloxicam.

25 10.- La solución oftálmica acuosa de la reivindicación 7, en la que el sistema amortiguador se selecciona del grupo que consiste de ácido bórico, ácido cítrico, ácido sórbico, ácido acético, borato de sodio, fosfato monobásico de sodio, fosfato dibásico de sodio, citrato de sodio y acetato de sodio, y/o combinaciones de los mismos.

11.- La solución oftálmica acuosa de la reivindicación 7, en la que el agente que incrementa la viscosidad se selecciona del grupo que consiste de hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa, hialuronato de sodio, glicerina, glicerol formal, metilidinoglicerol y ciclodextrinas, y/o combinaciones de los mismos.

5 12.- La solución oftálmica acuosa de la reivindicación 7, en la que el agente tensoactivo humectante se selecciona del grupo que consiste de polioxil 40 estearato, polisorbato 80, poloxamer y tyloxapol, y/o combinaciones de los mismos.

10 13.- La solución oftálmica acuosa de la reivindicación 7, en la que el agente regulador de osmolaridad se selecciona del grupo que consiste de cloruro de sodio, sorbitol, manitol y dextrosa, y/o combinaciones de los mismos.

15 14.- La solución oftálmica acuosa de la reivindicación 8, en la que el conservador se selecciona del grupo que consiste de cloruro de benzalconio, cloruro de benzenonio, tiomersal, nitrato o acetato fenilmercúrico, parabenos y alcohol etílico y/o combinaciones de los mismos.

16.- La solución oftálmica acuosa de la reivindicación 7, en la que el agente oxidante se selecciona del grupo que consiste de edetato disódico, 20 metabisulfito de sodio, bisulfito de sodio, acetilcisteina, tiosulfato de sodio y tiourea.

25 16.- Una solución oftálmica acuosa de meloxicam que comprende:
a) Meloxicam en un rango de concentración que va del 0.001% al 0.1%;
b) un sistema amortiguador de pH que puede estar formado por ácido bórico, ácido cítrico, ácido sórbico, ácido acético, borato de sodio, fosfato monobásico de sodio, fosfato dibásico de sodio, citrato de sodio y acetato de sodio que van en concentraciones de 0.001% al 5.0%;

c) uno ó más agentes que incrementen la viscosidad como hidroxipropilmethylcelulosa, carboximetilcelulosa, hialuronato de sodio, glicerina, glicerol formal metilidinoglicerol y ciclodextrinas, en concentraciones que van del 0.05% al 20.0%;

5 d) uno ó más agentes tensoactivos humectantes como polioxil 40 estearato, polisorbato 80, poloxamer y tyloxapol, en concentraciones que van de 0.01% al 20.0%;

e) uno ó más agentes reguladores de osmolaridad como cloruro de sodio, sorbitol, manitol y dextrosa;

10 f) uno o más conservadores seleccionados del grupo que consiste de 0.005% a 0.02% de cloruro de benzalconio, 0.01% como máximo de cloruro de benzenonio, 0.005% a 0.02% de tiomersal, 0.002% a 0.004% de nitrato o acetato fenilmercúrico, 0.2% como máximo de parabenos, 0.002% a 0.01% de gluconato de clorhexidina, 0.15% a 0.5% de clorobutanol y

15 10% como máximo de alcohol etílico; y

g) uno o más agentes antioxidantes seleccionados del grupo que consiste de 0.005% al 0.3% de edetato disódico, metabisulfito de sodio, bisulfito de sodio, acetilcisteína, tiosulfato de sodio y tiourea.

17.- Un método para el tratamiento de pacientes con afecciones en el ojo, 20 que comprende administrar una cantidad terapéuticamente adecuada al ojo de un paciente de una solución acuosa que incluye un medicamento que inhibe selectivamente la COX-2.

18.- El método de la reivindicación 17, en el que el medicamento que inhibe selectivamente la COX-2 es Meloxicam.

25 19.- El método de la reivindicación 18, en el que la concentración de Meloxicam varía en un rango de 0.001% al 0.1%.